

(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 860 168 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
26.08.1998 Patentblatt 1998/35

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 31/35, A61K 31/47

(21) Anmeldenummer: 98102196.7

(22) Anmeldetag: 09.02.1998

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 21.02.1997 DE 19706903

(71) Anmelder: BAYER AG  
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:  
• Mittendorf, Joachim, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)  
• Dressel, Jürgen, Dr.  
42477 Radevormwald (DE)  
• Matzke, Michael, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)

- Franz, Jürgen, Dr.  
42781 Haan (DE)
- Spreyer, Peter, Dr.  
40225 Düsseldorf (DE)
- Vöhringer, Verena, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)
- Schuhmacher, Joachim, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)
- Friedl, Arno, Dr.  
51427 Bergisch Gladbach (DE)
- Horvath, Ervin, Dr.  
51373 Leverkusen (DE)
- Mauler, Frank, Dr.  
51491 Overath (DE)
- De Vry, Jean-Marie-Viktor, Dr.  
51503 Rösrath (DE)
- Jork, Reinhard, Prof. Dr.  
51491 Overath (DE)

(54) **Verwendung von Agonisten des zentralen Cannabinoid-Rezeptors CB1**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten Agonisten des zentralen Cannabinoid-Rezeptors CB1 zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri und Schädel/Hirn-Trauma.

EP 0 860 168 A2

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten Agonisten des zentralen Cannabinoid-Rezeptors CB1 zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.

$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) und in geringem Maße auch  $\Delta^8$ -THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u.a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via  $G_i/G_o$ -Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat [vgl. J. Neurosci. 1996, 16, 4322]. CB1-Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

Darüberhinaus ist bekannt, daß sich die Cannabinoid CB1-Rezeptor-Agonisten in 4 Klassen einteilen, die klassischen und nicht-klassischen Cannabinoide, die Aminoalkylindole und die Eicosanoide [vgl. Pharmacol. Rev. 1986, 38, 75; Eur. Med. Chem. 1996, 3, 101; Cannabinoid Receptors, R. Pertwee (Ed.), Academic Press, San Diego, 1995; J. Med. Chem. 1976, 19, 445; J. Med. Chem. 1976, 19, 454; J. Med. Chem. 1976, 19, 461; WO 95/33429; DE 2416491; J. Med. Chem. 1996, 36, 3875; US 4371720; Curr. Med. Chem. 1996, 3, 101; Curr. Pharm. Design 1995, 1, 343; Tetrahedr. Lett. 1994, 50, 2671; Life Sci. 1995, 56, 2007; Johnson, M.R., Melvin, L.S. In "Cannabinoids as Therapeutic Agents; Mechoulam R., Ed.; CRC Press, Boca Raton FL 1986, pp. 121-145; J. Med. Chem. 1984, 27, 67; Pharmacol. Rev. 1986, 38, 1; Exp. Opin. Invest. Drugs 1996, 5, 1245; Pharmacol. Rev. 1986, 38, 151; Drug Design and Discovery 1995, 13, 155; J. Pharm. Exp. Ther. 1993, 265, 218; US 4391827; J. Med. Chem. 1995, 38, 3094; Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1996, 17; J. Med. Chem. 1992, 35, 124; J. Med. Chem. 1991, 34, 1099; Bioorg. Med. Chem. Lett. 4, 1994, 563; Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1995, 381; US 5112820; Tetrahedr. Lett. 1995, 1401; J. Med. Chem. 1996, 39, 4515; Drugs of Today 32, 1996, 275; J. Med. Chem. 1996, 39, 471; J. Med. Chem. 1994, 37, 1889; Mol. Pharmacol. 46, 516, 1994; Biochem. Pharmacol. 1995, 50, 83; J. Med. Chem. 1993, 36, 3032; Biochem. Pharmacol. 1994, 48, 1537; J. Biol. Chem. 1994, 269, 22937; Proc. Natl. Acad. Sci 1993, 90, 7656; J. Prostagl. Leukotr. Essen. Fatty Acids 1995, 52, 83; Science 1992, 258, 1946; Life Sci 1995, 56, 2041; FEBS Lett. 1994, 350, 240; Showalter V.M.; J. Pharmacol. Exp. Therap. 1996, 989; Pharm. Res. 13, 1996, 62; J. Med. Chem. 1997, 40, 659].

Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia cerebri eine Folge einer plötzlichen Durchblutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktionsausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen ist. Die Ursachen für Apoplexia cerebri können in Hirnblutungen (z.B. nach einem Gefäßriß bei Hypertonie, Arteriosklerose und apoplektischem Aneurysma) und Ischämien (z.B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen (vgl. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155; Chem. Eng. News 1996 (May 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Unter Schädel/Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung [vgl. Schweiz. med. Wschr. 1993, 123, 449].

Nach einem cerebralen Gefäßverschuß wird nur ein Teil des Gewebavolumens als direkte Folge der Minderdurchblutung und der damit verbundenen verminderten Sauerstoffversorgung zerstört [vgl. Neurology 1996, 47, 884]. Dieser als Infarktkern bezeichnete Gewebereich läßt sich nur durch sofortige Rekanalisation des Gefäßverschlusses, z.B. durch lokale Thrombolyse, vor dem Absterben bewahren und wird deshalb nur bedingt einer Therapie zugänglich sein. Die äußere vom Volumen her mindestens ebenso große Randzone, die auch als Penumbra bezeichnet wird, stellt zwar ebenfalls unmittelbar nach Eintritt des Gefäßverschlusses ihre Funktion ein, wird durch die Kollateralversorgung aber zunächst noch ausreichend mit Sauerstoff versorgt und erst nach einigen Stunden bzw. sogar erst nach Tagen, irreversibel geschädigt. Da der Zelltod in diesem Gebiet nicht sofort eintritt, eröffnet sich eine therapeutische Chance, die für den Krankheitsverlauf sowohl nach Schlaganfall als auch nach Trauma ungünstige Entwicklung zu blockieren.

Die zahlreichen therapeutischen Ansätze zur Reduktion des Infarktolumens umfassen beispielsweise die Blockierung von Glutamat-Rezeptoren bzw. der Glutamat-Freisetzung, Radikal-Fänger, entzündungshemmende Substanzen, Substanzen zur Blockierung spannungsabhängiger Calcium- bzw. Natriumkanäle, GABA-Agonisten [vgl. Trends Pharmacol. Sci. 17, 1996, 227].

Die Hemmung der glutamatergen Neurotransmission bzw. Hemmung der Glutamat-Freisetzung kann durch eine Vielzahl von unterschiedlich pharmakologisch wirkenden Substanzen und damit unterschiedlichen Wirkmechanismen erreicht werden [GABA Rezeptor Liganden (Neurosci. Lett 1990, 118, 99, Br. J. Pharmacol. 1997, 120, 60), Aluminium (Neurotoxicol. 1992, 13, 413), Ethanol (Eur. J. Pharmacol. 1992, 219, 469), Barbiturate, beispielsweise Thiopental (Br.

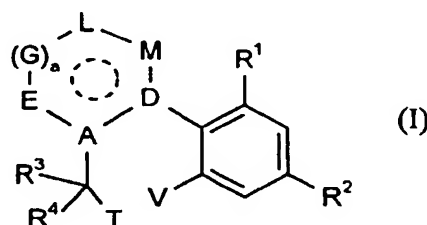
J. Pharmacol. 1996, 119, 1498), Adenosin A1-Rezeptoren (Neurosci. Lett. 1996, 220, 163),  $\alpha_2$ -Agonisten (Anesthesiol. 1996, 85, 551), Cannabinoid Rezeptor Agonisten (J. Neurosci. 1996, 16, 4322).

Für Kynurenin Acid (Brain Res. 1992, 592, 333) und Theophyllin (Brain Res 1991, 565, 353) wurde gezeigt, daß diese Substanzen, obwohl sie die Glutamat-Freisetzung in Vitro deutlich hemmen, in vivo keine neuroprotektive Wirkung haben.

Im Gegensatz zur Spekulation von Shen et al. (J. Neurosci. 1996, 16, 4322) ist der Cannabinoid Rezeptor Agonist HU210, das (-)-Enantiomer des am Cannabinoid Rezeptor inaktiven HU-211, in einem Schädel-Hirntraumamodell nicht neuroprotektiv (J. Neurotrauma 1993, 10, 109).

Es wurde nun gefunden, daß die oben zitierten bekannten Cannabinoid CB1-Rezeptor-Agonisten überraschenderweise geeignet sind zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Apoplexia cerebri und Schädel/Hirn-Trauma.

Bevorzugt verwendet werden [A] bekannte Agonisten des zentralen Cannabinoid-Rezeptors CB1 der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A und D gleich oder verschieden sind und in Abhängigkeit von der Lage einer Einfach- oder Doppelbindung für ein C-Atom oder für die CH-Gruppe stehen,

E in Abhängigkeit von der Lage einer Einfach- oder Doppelbindung für die CH- oder CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für ein Schwefelatom steht,

G, L und M gleich oder verschieden sind und in Abhängigkeit von der Lage einer Einfach- oder Doppelbindung für einen Rest der Formel -CR<sup>5</sup>, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder N-R<sup>8</sup> stehen, worin

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl bedeuten, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist, oder

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel =O stehen,

a für ein Zahl 0 oder 1 steht,

R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Hydroxy steht, oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyloxy steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind, worin

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder einen Rest der Formel -NR<sup>11</sup> enthalten kann, worin

R<sup>11</sup> Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,

R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkoxy steht, die gegebenenfalls durch Phenyl, Halogen, Hydroxy, Azido, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> substituiert sind, worin

R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> haben,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel H<sub>2</sub>C= stehen,

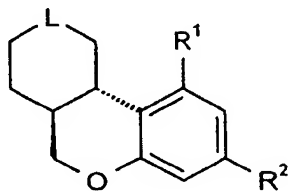
T für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht, und

V für Hydroxy steht, oder

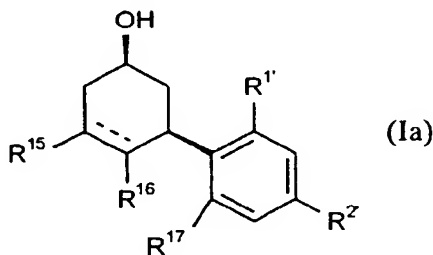
T und V gemeinsam unter einem Ringschluß, für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -NR<sup>14</sup> stehen, worin

R<sup>14</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet

mit Ausnahme von Verbindungen folgender Konfiguration



[B] nicht-klassischer Cannabinoide der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben,

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

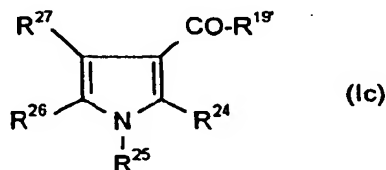
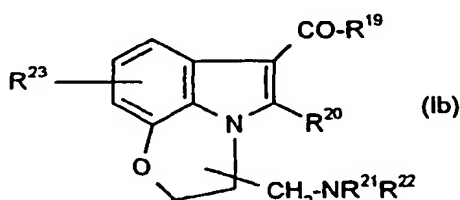
$R^{15}$  und  $R^{16}$  gemeinsam unter Einbezug der C-C-Bindung einen Phenylring oder einen 3- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

$R^{17}$  für Wasserstoff steht, oder

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gemeinsam einen 6-gliedrigen gesättigten, partiell gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Heteroatom aus der Reihe S und O oder einen Rest der Formel -NR<sup>18</sup> enthalten kann, worin

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, und wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden, auch geminal, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

[C] der Aminoalkylindole der allgemeinen Formeln (Ib) und (Ic)



in welcher

$R^{19}$  und  $R^{19}$  gleich oder verschieden sind und für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, die gegebenenfalls durch einen oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

$R^{20}$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$R^{21}$  und  $R^{22}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, oder

$R^{21}$  und  $R^{22}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel -NR<sup>28</sup> enthalten kann, worin

R<sup>28</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>8</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

$R^{23}$  für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy steht,

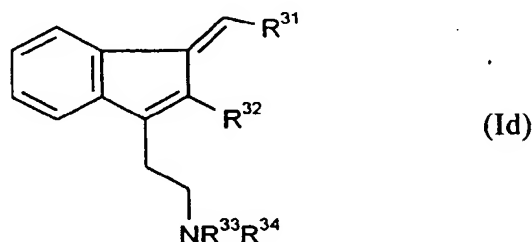
$R^{24}$  für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

$R^{25}$  für Wasserstoff, Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup> substituiert ist, worin

$R^{29}$  und  $R^{30}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^9$  und  $R^{10}$  haben,

$R^{26}$  und  $R^{27}$  für Wasserstoff stehen, oder  
gemeinsam unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden,

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



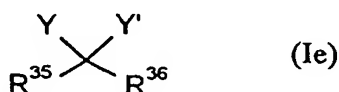
in welcher

$R^{31}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{19}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

$R^{32}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl oder für  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy steht,

$R^{33}$  und  $R^{34}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{21}$  und  $R^{22}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und [E] Eicosanoide der allgemeinen Formel (Ie)



in welcher

Y und Y' für Wasserstoff stehen,  
oder

Y und Y' gemeinsam für einen Rest der Formel =O oder =S stehen,

$R^{35}$  für  $(C_{16}-C_{30})$ -Alkenyl mit mindestens drei Doppelbindungen steht,

$R^{36}$  für Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel  $-OR^{37}$  oder  $-NR^{38}R^{39}$  steht,  
worin

$R^{37}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl und  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,

$R^{38}$  und  $R^{39}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{37}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,  
oder

$R^{38}$  und  $R^{39}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{40}$  enthalten kann,

worin

R<sup>40</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>8</sup> hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

und deren Salze und isomere Formen,

bei der Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Apoplexia Cerebri und Schädel/Hirn-Trauma.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure. Ganz besonders bevorzugt sind die oben aufgeführten Salze, die sich durch die Aminfunktion bilden.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung:

(C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl stehen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 11 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

(C<sub>16</sub>-C<sub>30</sub>)- und (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl stehen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 30 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer, zwei bzw. mindestens 3 Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 5 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielsweise seien Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

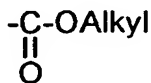
Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropan-, Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy stehen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Acyl stehen im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl können beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

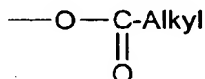
Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 und 1 bis 4 Kohlenstoff-

atomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio steht im allgemeinen für einen über ein Schwefelatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylthio, Ethylthio und Propylthio genannt.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyloxy kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Acyloxyreste genannt: Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy und Propylcarbonyloxy.

Gesättigter, partiell gesättigter und ungesättigter Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Bevorzugt verwendet werden erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

A, D, E, G, a, L, M, T und V

die oben angegebene Bedeutung haben,

R<sup>1</sup>

für Hydroxy oder für den Rest der Formel -O-CO-CH<sub>3</sub> oder -O-CO-(CH<sub>3</sub>)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

gemeinsam für den =CH<sub>2</sub>-Rest stehen oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>

für Wasserstoff Methyl oder für den (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OH-Rest stehen, in welchen in den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

R<sup>2</sup> und R<sup>17</sup>

die oben angegebene Bedeutung haben,

R<sup>1</sup>

für Hydroxy steht,

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup>

für Wasserstoff stehen, oder gemeinsam unter Einbezug der C-C-Bindung einen Pyridyl- oder CH-OH-substituierten Phenylring bilden, in welchen in den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

R<sup>19</sup>

für Naphthyl steht,

R<sup>20</sup>

für Methyl steht,



R<sup>23</sup>

für Wasserstoff steht,  
und

5 R<sup>21</sup> und R<sup>22</sup>

gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring bilden,  
in welchen in den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

R<sup>19'</sup>

10 für Methoxy-substituiertes Naphthyl steht,

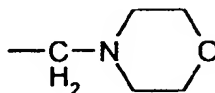
R<sup>24</sup>

für Wasserstoff steht,

15 R<sup>25</sup>

für Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder  
für den Rest

20



25 steht,

R<sup>26</sup> und R<sup>27</sup>

für Wasserstoff oder Phenyl stehen,  
in welchen in den Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

30

R<sup>31</sup>

für Naphthyl steht, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert ist,

R<sup>32</sup>

35 für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>33</sup> und R<sup>34</sup>

gemeinsam mit dem Stickstoffatom für Morpholin stehen,  
in welchen in den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

40

Y und Y'

für Wasserstoff oder gemeinsam für den =O-Rest stehen,

R<sup>35</sup>

45 für (C<sub>16</sub>-C<sub>21</sub>)-Alkenyl steht,  
und

R<sup>36</sup>

für Trifluormethyl oder für den Rest der Formel -NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup> steht,  
50 worin

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> gleich oder verschieden sind und

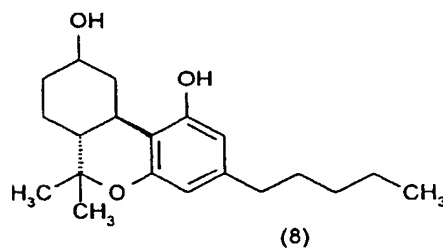
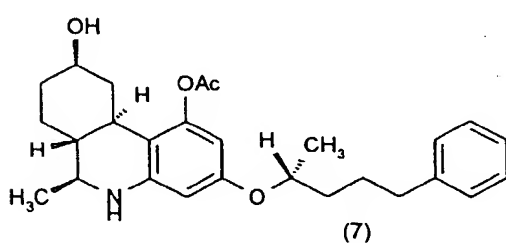
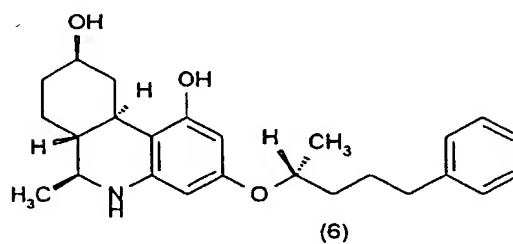
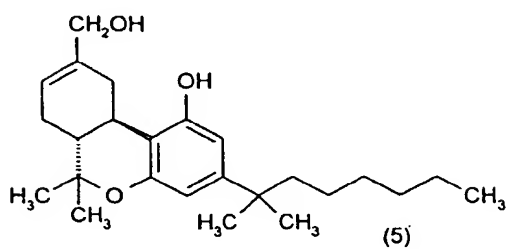
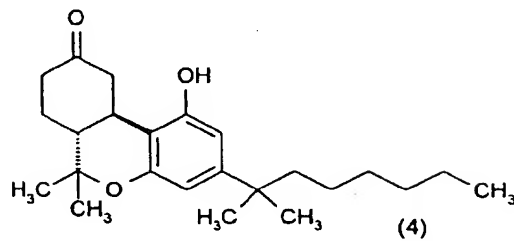
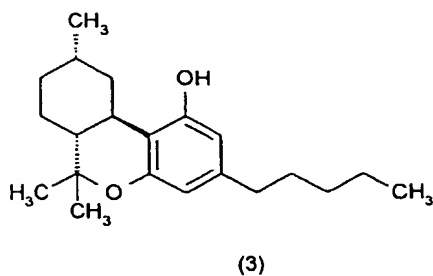
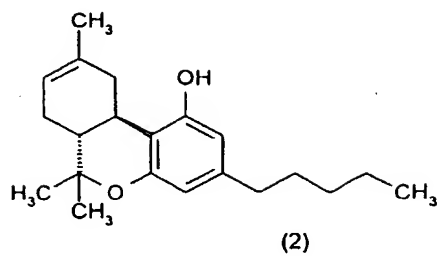
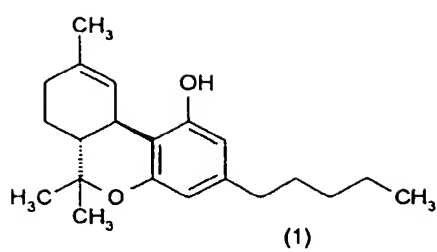
Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor oder Hydroxy substituiert ist,

55

und deren Salze und isomere Formen,

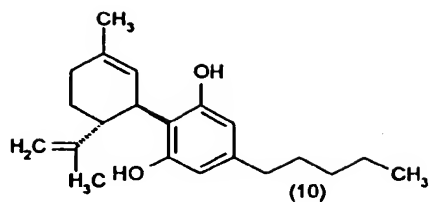
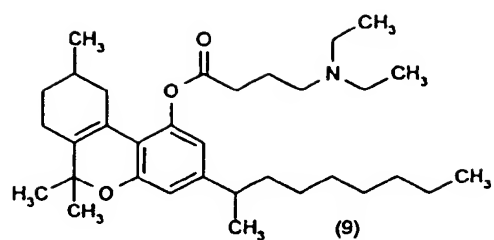
bei der Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere Apoplexia Cerebri und Schädel/Hirn-Trauma.

Ganz besonders bevorzugt verwendet werden folgende Verbindungen:



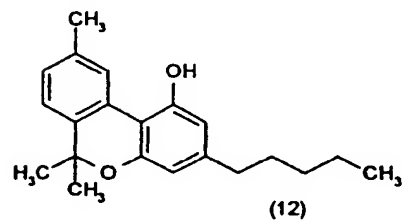
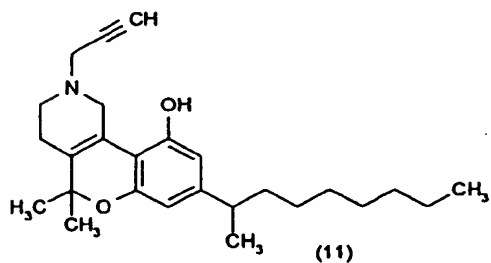
5

10



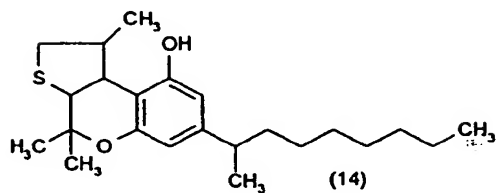
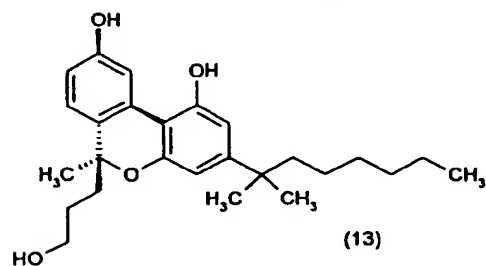
15

20



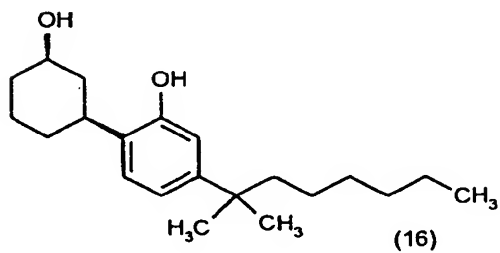
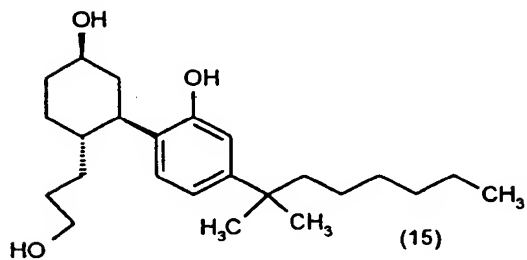
25

30



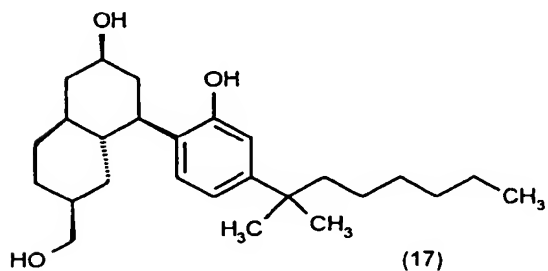
35

40

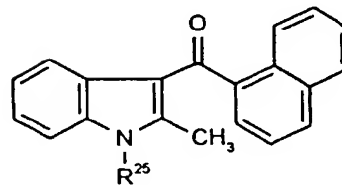
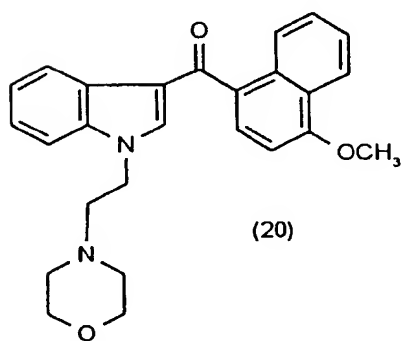
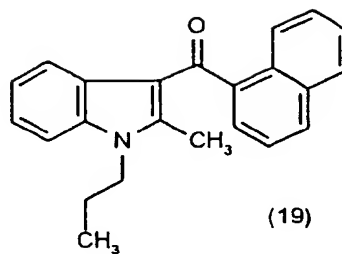
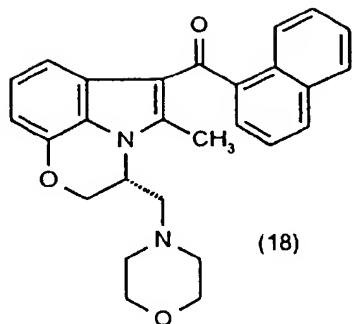


45

50



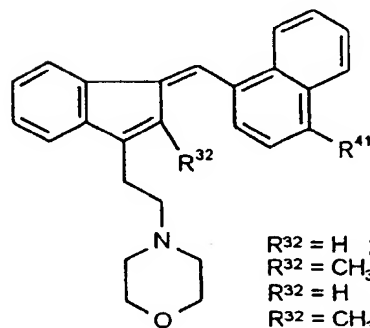
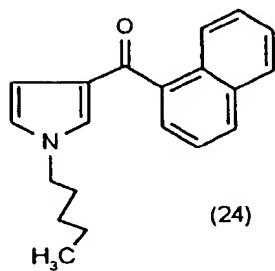
55



R<sup>25</sup> = nButyl (21)

R<sup>25</sup> = Phenyl (22)

R<sup>25</sup> = nHexyl (23)

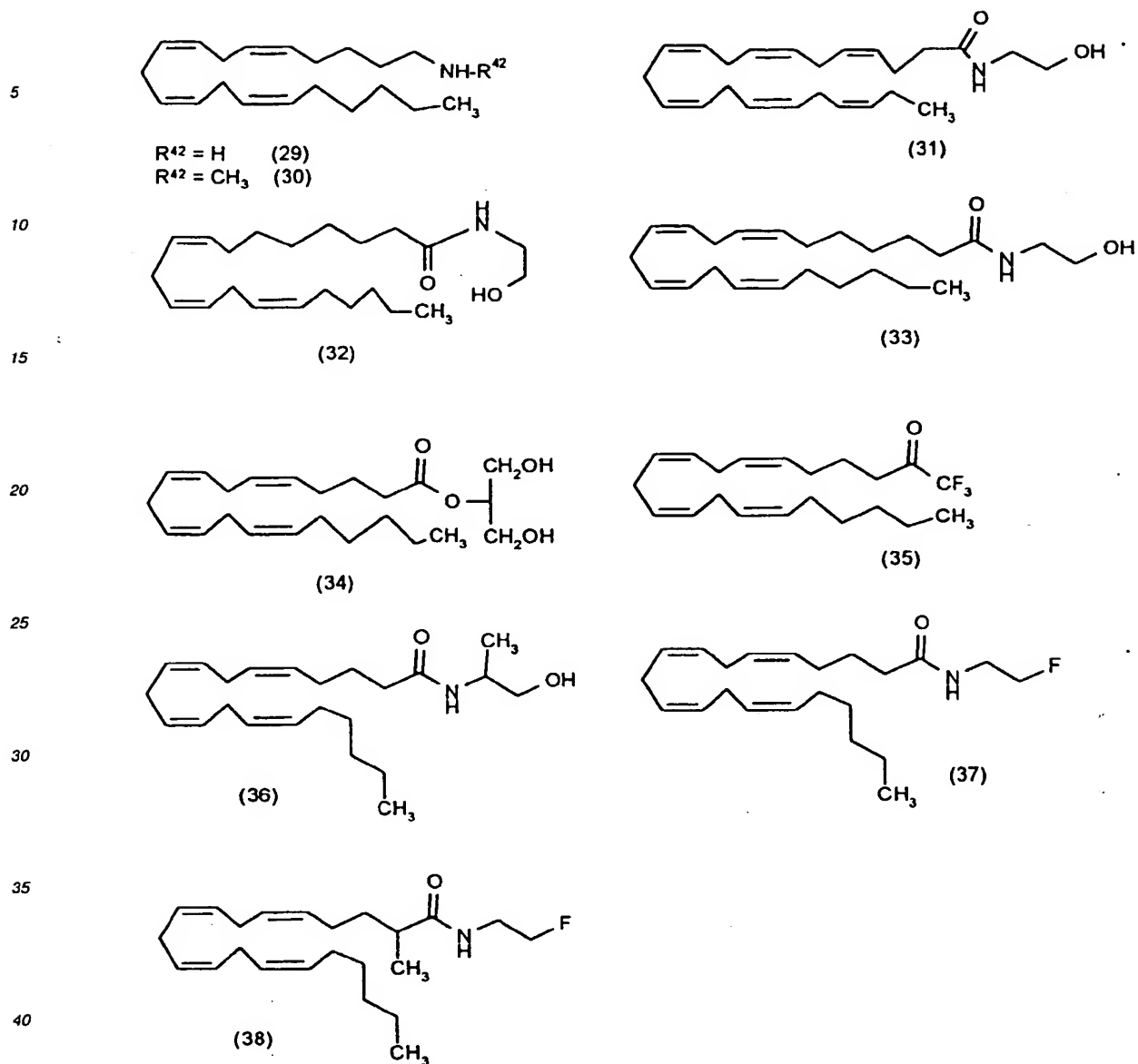


R<sup>32</sup> = H ; R<sup>41</sup> = H (25)

R<sup>32</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>41</sup> = H (26)

R<sup>32</sup> = H ; R<sup>41</sup> = OCH<sub>3</sub> (27)

R<sup>32</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>41</sup> = OCH<sub>3</sub> (28)



zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia cerebri und Schädel-Hirn-Trauma.

Die oben aufgeführten bekannten Verbindungen können nach üblichen Methoden hergestellt werden [vgl. die oben aufgeführten Literaturstellen].

Cannabinoid-Rezeptor CB-1 Agonisten im Sinne der Erfindung sind Verbindungen, die in dem nachfolgend beschriebenen CB-1 Luciferase Reporter-Genest einen  $IC_{50}$ -Wert von weniger als  $10^{-5}$  M aufweisen.

#### CB1-Luciferase Reportergen Test

##### **1. Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1**

Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, **18**, 5294) isoliert und mittels reverser Transkriptase und Random-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die

Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min 94°C, 1x; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurde in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid- Rezeptors (Nature 1990, 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1 %igen Agarose-Gel in 1x TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1,5 kb). Dieses PCR-Produkt wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was einem Protein von 473 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRc/CMV (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Transfektions-Experimente eingesetzt.

## 2. Stabile Transfektion der CHO<sub>luc9</sub> Reporter Zellen

CHO<sub>luc9</sub> Zellen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10 % foetales Kälberserum (FCS) enthielt. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7,5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurden pro 10<sup>5</sup> Zellen mit dem DOTAP Transfektions System zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektioniert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zelllinien, die den Cannabinoid-Rezeptor exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reporter-Gen-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfizierte und subklonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

## 3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHO<sub>CB1</sub> Reporter-Zelllinie

Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50 % Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium / 50 % F-12 (DMEM/F12) mit 10 % FCS bei 37°C unter 10 % CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1:10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5 %). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lyseereagens (25 mM Triphosphat, pH 7,8 mit 2mM DTT, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100) lysiert.

Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10mM Tricin, 1,35mM MgSO<sub>4</sub>, 15mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

Zur Inaktivierung von G<sub>i</sub>-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one-site competition).

	CB1-Luciferase Reporter-Gen Test
Beispiel	IC <sub>50</sub> [nM]
1	13,32

(fortgesetzt)

	CB1-Luciferase Reporter- tergen Test
Beispiel	IC <sub>50</sub> [nM]
5	0,48
15	0,23
18	1,55

**Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen**

Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

	Bindung an Ratten Cortex Membranen
Beispiel	K <sub>i</sub> [nM]
1	1,69
5	1,00
15	n.t.
18	0,06

**Inhibition der Glutamat-Freisetzung**

Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchgeschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, vom restlichen Gewebe getrennt, in 350 µm dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 mM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz inkubiert und dann die Stimulation mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (GLDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1, Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

	Inhibition der Glutamat- Freisetzung
Beispiel Nr.	% Inhibition @ 1 µM
1	no effect
5	20
15	
18	50

**Hypothermie****1. Agonismus Prüfung:**

Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfs-  
 substanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfs-  
 substanz. Die Körpertemperatur wird 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7  
 Tiere (Ratten).

Hypothermie	
Beispiel-Nr.	ED <sub>01</sub> <sup>a)</sup> [mg/kg i.v.]
1	0,8
5	0,01
15	0,03
18	0,2

<sup>a)</sup> notwendige Dosis, um eine maxi-  
 male Temperatursenkung von 1°C  
 zu erreichen

**2. Antagonismus Prüfung:**

60 Minuten vor Prüfs-Substanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist SR 141716A, der Kontrollgruppe nur  
 das Lösemittel (Solutol/0,9% NaCl) intraperitoneal appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Appli-  
 kation von SR 141716A via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere Vorgehen entspricht der Methode  
 "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten):

**Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)**

Unter Isofluran-Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert und mittels Elektrokoagulation  
 diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen. Als Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während  
 der Operation wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß und Abklingen der Nar-  
 kose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitli-  
 chen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v. i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße wird nach 7  
 Tagen bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten  
 Auswertesystems das Infarktvolumen bestimmt.

Beispiel-Nr.	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis <sup>a)</sup>
1	31	1,0 mg/kg
5	48	0,01 mg/kg
18	20	0,03 mg/kg

<sup>a)</sup> Die Substanzgabe als intravenöse Bolusinjektionen  
 jeweils direkt, 2 und 4 h nach der Okklusion.

**Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)**

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt.  
 Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikations-



wege (i.v., i.p.). Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben.

Beispiel-Nr.	% Reduktion des Infarktvolumens	Dosis <sup>a)</sup>
1	50%	0,3 mg/kg
5	58%	0,001 mg/kg

a) Substanzgabe als i.v. Bolusinjektionen jeweils direkt, 2 und 4 h nach dem Trauma.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formeln (I)-(Ie) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formeln (I)-(Ie) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formeln (I)-(Ie) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den Wirkstoffen der Formeln (I)-(Ie) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

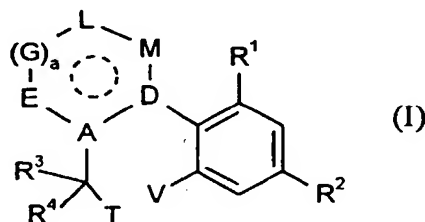
Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formeln (I)-(Ie) in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 mg/kg bis 50 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und vom Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von bekannten Agonisten des Cannabinoid Rezeptors CB1 zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Apoplexia Cerebri und Schädel/Hirn-Trauma.
2. Verwendung nach Anspruch 1, worin der bekannte Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 zur Prophylaxe und Behandlung von Apoplexia Cerebri eingesetzt wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1, worin der bekannte Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 zur Prophylaxe und Behandlung von Schädel/Hirn-Trauma eingesetzt wird.
4. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 die allgemeine Formel (I) aufweist:

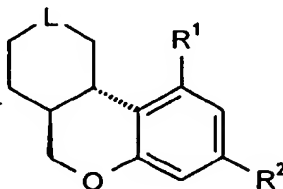


in welcher

- A und D gleich oder verschieden sind und in Abhängigkeit von der Lage einer Einfach- oder Doppelbindung für ein C-Atom oder für die CH-Gruppe stehen,
- 5 E in Abhängigkeit von der Lage einer Einfach- oder Doppelbindung für die CH- oder CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für ein Schwefelatom steht,
- G, L und M gleich oder verschieden sind und in Abhängigkeit von der Lage einer Einfach- oder Doppelbindung für einen Rest der Formel -CR<sup>5</sup>, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder N-R<sup>8</sup> stehen,  
 10 worin  
 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und  
 Wasserstoff, Hydroxy, Formyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl bedeuten, oder  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,  
 15 oder  
 R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel =O stehen,
- a für ein Zahl 0 oder 1 steht,
- 20 R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Hydroxy steht, oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Acyloxy steht, die gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkoxy oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind,  
 25 worin  
 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,  
 oder  
 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocy-  
 30 clus bilden, der gegebenenfalls noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder  
 einen Rest der Formel -NR<sup>11</sup> enthalten kann,  
 worin  
 R<sup>11</sup> Wasserstoff, Phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Acyl bedeutet,
- 35 R<sup>2</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkoxy steht, die gegebenenfalls durch Phenyl, Halogen, Hydroxy, Azido, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> substituiert sind,  
 40 worin  
 R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> haben,
- R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls  
 45 durch Hydroxy substituiert ist,  
 oder  
 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam für einen Rest der Formel H<sub>2</sub>C= stehen,
- T für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht,  
 50 und
- V für Hydroxy steht,  
 oder
- 55 T und V gemeinsam unter einem Ringschluß, für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -NR<sup>14</sup> stehen,  
 worin

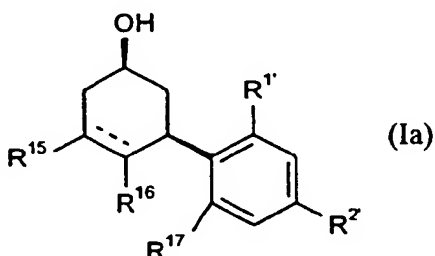
R<sup>14</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet

mit Ausnahme von Verbindungen folgender Konfiguration



und deren Salze und isomere Formen.

5. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 die allgemeine Formel (Ia) aufweist:



in welcher

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und die im Anspruch 4 angegebene Bedeutung von R¹ und R² haben,

R¹⁵ und R¹⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, oder

R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam unter Einbezug der C-C-Bindung einen Phenylring oder einen 3- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl oder durch (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

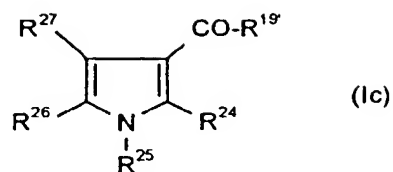
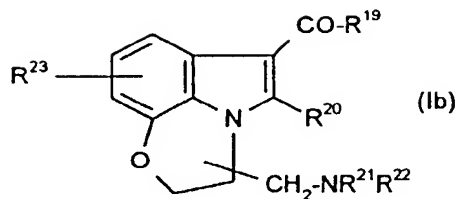
R¹⁷ für Wasserstoff steht, oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam einen 6-gliedrigen gesättigten, partiell gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein Heteroatom aus der Reihe S und O oder einen Rest der Formel -NR¹⁸ enthalten kann, worin

R¹⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

und wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden, auch geminal, durch (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann und deren Salze und isomere Formen.

6. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 ein Aminoalkyliindol der allgemeinen Formel (Ib) oder (Ic) ist:



in welcher

$R^{19}$  und  $R^{19'}$  gleich oder verschieden sind und für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O stehen, die gegebenenfalls durch einen oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Nitro, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Carboxyl oder durch  $(C_1-C_5)$ -Acyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkylthio,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxycarbonyl und  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann,

$R^{20}$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

$R^{21}$  und  $R^{22}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen, oder

$R^{21}$  und  $R^{22}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen Rest der Formel  $-NR^{28}$  enthalten kann, worin

$R^{28}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^8$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

$R^{23}$  für Wasserstoff Halogen, Hydroxy,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl oder für  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy steht,

$R^{24}$  für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

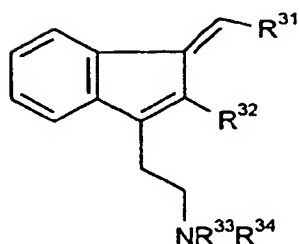
$R^{25}$  für Wasserstoff Phenyl, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{29}R^{30}$  substituiert ist, worin

$R^{29}$  und  $R^{30}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^9$  und  $R^{10}$  haben,

$R^{26}$  und  $R^{27}$  für Wasserstoff stehen, oder gemeinsam unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden

und deren Salze und isomere Formen.

7. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 die allgemeinen Formel (Id) aufweist:



(Id)

in welcher

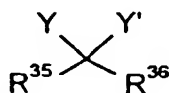
$R^{31}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{19}$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

$R^{32}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_3)$ -Alkyl oder für  $(C_1-C_3)$ -Alkoxy steht,

$R^{33}$  und  $R^{34}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{21}$  und  $R^{22}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

und deren Salze und isomere Formen.

8. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 ein Eicosanoid der allgemeinen Formel (Ie) ist:



(Ie)

in welcher

Y und Y' für Wasserstoff stehen, oder

Y und Y' gemeinsam für einen Rest der Formel =O oder =S stehen,

$R^{35}$  für  $(C_{16}-C_{30})$ -Alkenyl mit mindestens drei Doppelbindungen steht,

$R^{36}$  für Trifluormethyl oder für eine Gruppe der Formel  $-OR^{37}$  oder  $-NR^{38}R^{39}$  steht, worin

$R^{37}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl und  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,

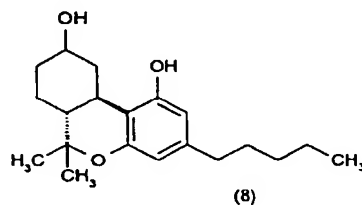
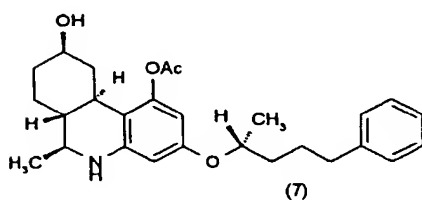
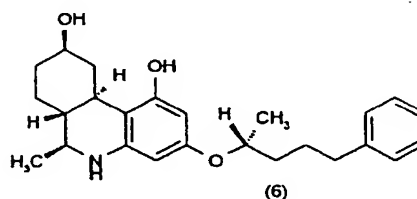
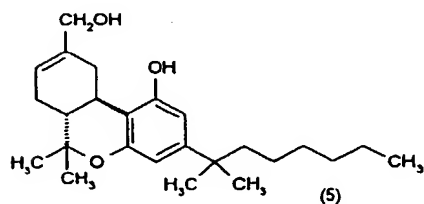
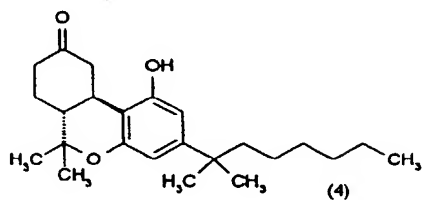
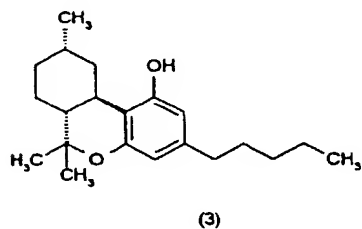
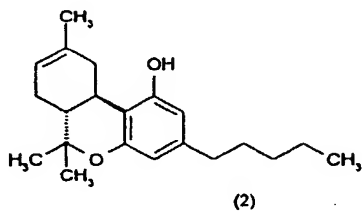
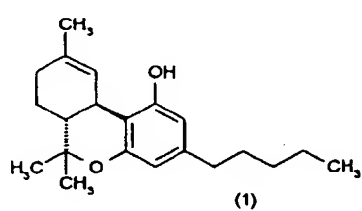
$R^{38}$  und  $R^{39}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{37}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder

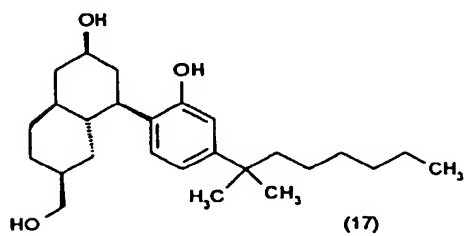
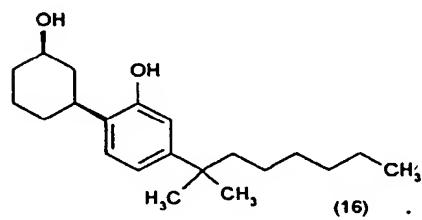
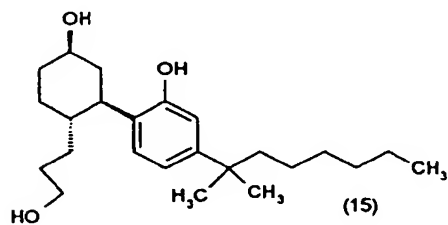
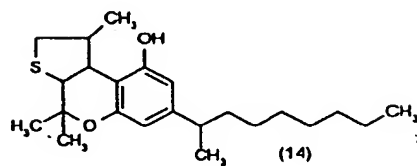
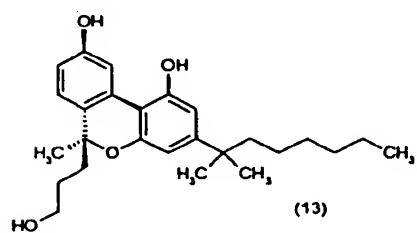
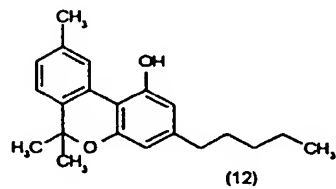
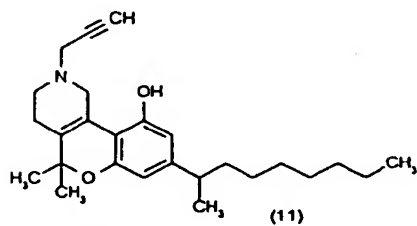
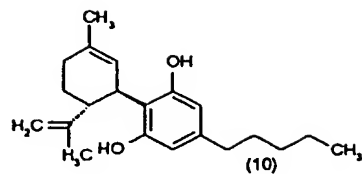
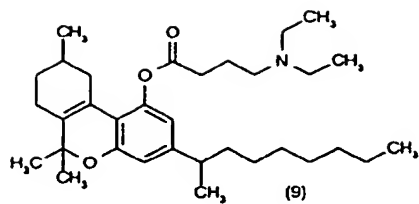
$R^{38}$  und  $R^{39}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S und O oder eine Gruppe der Formel  $-NR^{40}$  enthalten kann, worin

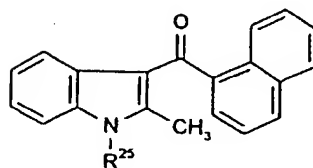
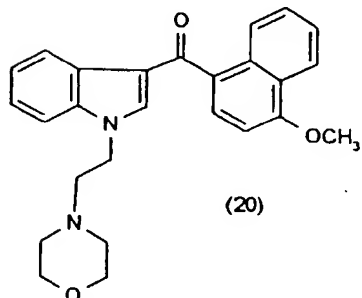
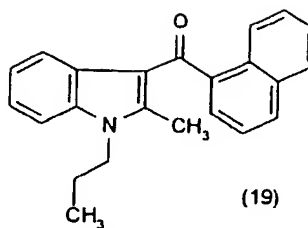
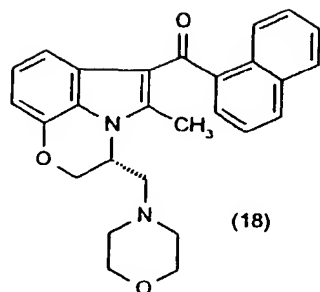
$R^{40}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^8$  hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

und deren Salze und isomere Formen.

9. Verwendung nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 aus Verbindungen der folgenden Formeln ausgewählt wird:



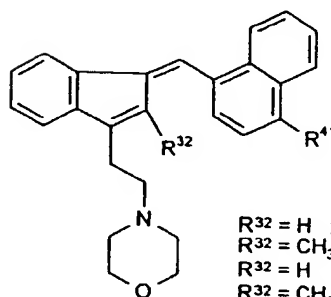
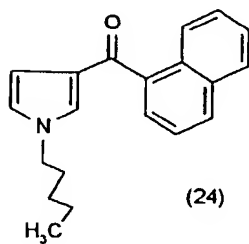




R<sup>25</sup> = nButyl (21)

R<sup>25</sup> = Phenyl (22)

R<sup>25</sup> = nHexyl (23)



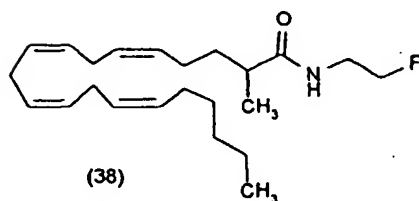
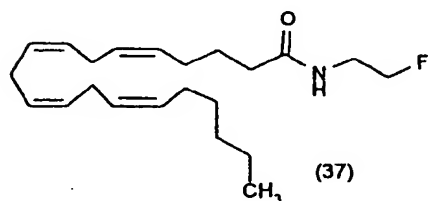
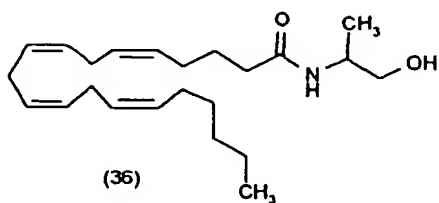
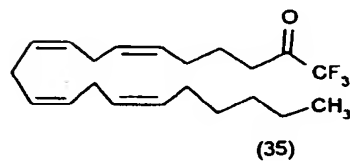
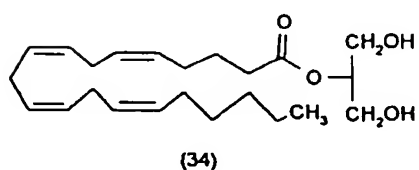
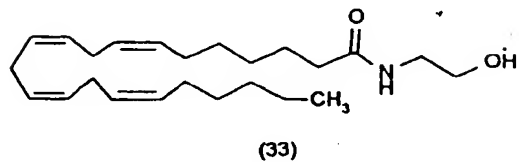
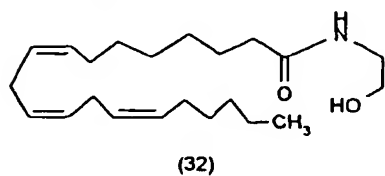
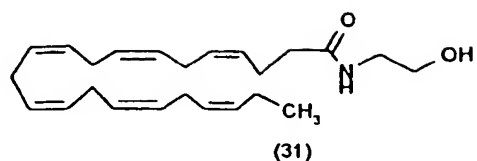
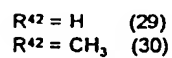
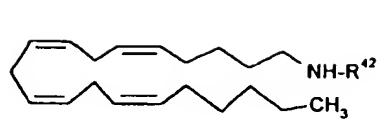
R<sup>32</sup> = H ; R<sup>41</sup> = H (25)

R<sup>32</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>41</sup> = H (26)

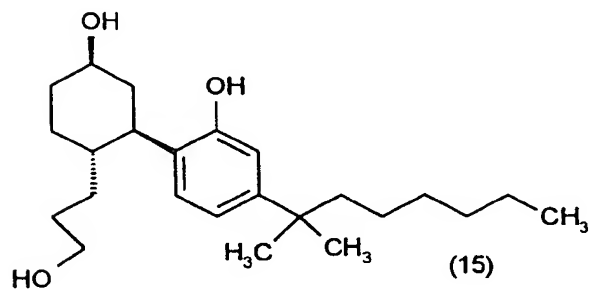
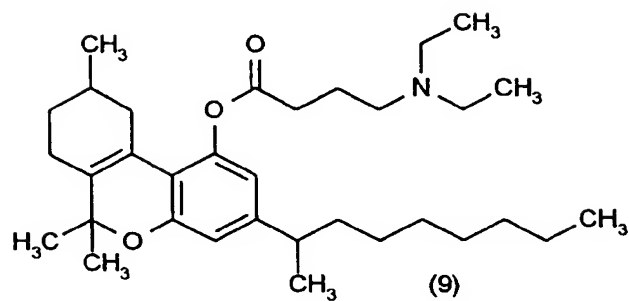
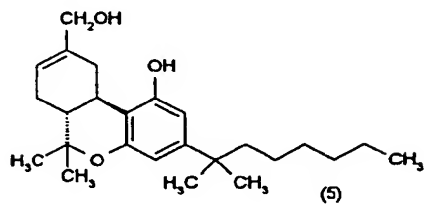
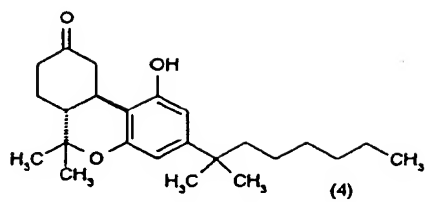
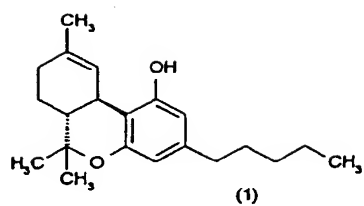
R<sup>32</sup> = H ; R<sup>41</sup> = OCH<sub>3</sub> (27)

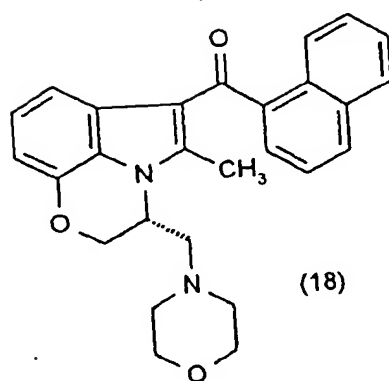
R<sup>32</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>41</sup> = OCH<sub>3</sub> (28)





10. Verwendung nach Anspruch 9, worin der Agonist des Cannabinoid Rezeptors CB1 aus Verbindungen der folgenden Formeln ausgewählt wird:





(18)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**